Das lymphoepitheliale System der Rattenlunge bei experimenteller Quarzstaubbelastung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Karsten Schoeler

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. G. DHOM

Das lymphoepitheliale System der Rattenlunge bei experimenteller Quarzstaubbelastung.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 0

vorgelegt von

KARSTEN SCHOELER
geb. am 20.10.1941 in Leipzig

Dekan: Prof. Dr. med. G. DHOM

Referent: Prof. Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum: 19.1.1971

Das lymphoepitheliale System der Rattenlunge bei experimenteller Quarzstaubbelastung.

von

KARSTEN SCHOELER

Es herrscht Einmütigkeit darüber, daß sich der Hauptanteil inhalierter Staubpartikel durch den Feuchtigkeitsgehalt der oberen Luftwege, der Trachea und der Bronchialverzweigungen zu größeren Konglomeraten zusammenballt, sich an der Schleimhautoberfläche niederschlägt und - ohne bis in die Alveolen gelangt zu sein - mit dem Flimmerstrom abtransportiert wird. Gelangen aber Staubpartikel bis in die Alveolen, so stehen zwei bisher bekannte Wege des Abtransportes zur Verfügung. Der eine ist der bronchiale Weg. Er hat mutmaßlich die Hauptlast der Staubelimination zu tragen. Dabei ist noch unklar, wie das Material aus der Alveole über die respiratorische Endstrecke geführt wird, der kein Flimmerepithel zur Verfügung steht. Seit den Beobachtungen von ARNOLD (1880; 1890) ist aber bekannt, daß auch das lymphatische System am Abtransport inhalierten Materials beteiligt ist. Über den Zugang zu diesem Weg herrscht indes Unklarheit (vgl. GÜTHERT 1949; SCOTT et al. 1949; MOTTURA 1952; HULSE 1955; MACKLIN 1955; POLICARD et al. 1955; GIESEKING 1956; KLOSTERKÖTTER u. BÜNEMANN 1958; SEPPLESTON 1963; DUGUID u. LAMBERT 1964; BROUDELET 1965).

In der experimentellen Silikoseforschung wird dem lymphoepithelialen System der Lunge (der Lungentonsilie, v. HAM-

1953, im weitesten Sinn) kaum Beachtung geschenkt. Daher schien es sinnvoll, den Fragen nach der Beteiligung des lymphatischen Systems beim Abtransport inhalierten Materials noch einmal nachzugehen und die dabei auftretenden morphologischen Phaenomene zu untersuchen, zumal BRUNDELET (1965) besonders an diesen Strukturen einige ältere Befunde präzisiert oder neu gedeutet und neue, interessante Einzelbefunde erhoben hatte. Aber im Gegensatz zu BRUNDELET, der lösliche und inerte Farbstoffe intratracheal instillierte, sollten bei unseren Versuchen möglichst natürliche Verhältnisse nachgeahmt werden, wie das die Bestaubungsanlage nach POLLEY u. FRIEDBERG (1965) erlaubt.

1. Versuchsanordnung und -methodik:

120 männliche Ratten (Sprague-Dawley CD, Voss-Tuttlingen), zu Versuchsbeginn etwa 3 Monate alt und von einem Gewicht zwischen 280 und 320 g wurden im Staubgenerator nach POLLEY in Gruppen von je 3 Tieren zwischen 2 und 100 Tage lang täglich 7 Stunden bestäubt mit Dörentruper Quarz Nr. 12 (Korngröße $< 3\mu m$), dem Standardmaterial der experimentellen Silikoseforschung. Nach je 5 Tagen wurde eine 2-tägige Wochenendpause eingehalten. Unter konstanten Lufttemperatur- und Luftfeuchtigkeitsbedingungen betrug die Staubkonzentration durchschnittlich 28,5 mg SiO_2 pro m^3 Luft entsprechend einem Abrieb der Quarz-Preßlinge von durchschnittlich 15,5 mm pro Bestäubungsschicht. Um die von der Luftfeuchtigkeit ab-

hängende Staubkonglomeration konstant zu halten war der Versuchsplan so angeordnet, daß immer die gleiche Anzahl von Tieren sich im Generator befand. Nach Erreichen der vorgesehenen Versuchszeit wurden die Tiere unmittelbar nach "Schicht"-Ende getötet und die Lungen in neutrales Formalin eingelegt. Zur Kontrolle dienten männliche Tiere des gleichen Stammes und der gleichen Herkunft entsprechender Alters- und Gewichtsklassen. Haltung der Tiere unter Labor-Standardfutter, Leitungswasser ad lib. Alle Tiere überlebten die Versuche, bei den längeren Bestäubungszeiten mit allmählich herabgesetztem Allgemeinzustand und zunehmend frequenter Atmung. Untersucht wurde jeweils der gesamte linke Oberlappen, sodaß immer ein vergleichbares Gebiet zur Verfügung stand. Das Material wurde in Stufen aufgearbeitet, Färbung von je 5 aufeinanderfolgenden Stufen HE, dann je 1 Stufe Pearse, Giemsa, Goldner und Gömöri.

2. Befunde:

Ordnet man die erhobenen histologischen Befunde nach phaenomenologischen Gesichtspunkten, so tritt eine gewisse Systematik der morphologischen Veränderungen unverkennbar zu Tage. Einen Teil der Einzelphaenomene trifft man schon an unseren unter normalen Stallbedingungen lebenden, also nicht keimfrei aufgezogenen Kontrollen. Sie werden unter Staubbelastung generell verstärkt. Andere Phaenomene sind nur unter Staubbelastung zu erkennen.

Lungenparenchym:

Abschnittsweise finden sich schon bei Kontrolltieren "gemästete" Alveolardeckzellen mit geschwollenem Cytoplasma, die ins Alveolarlumen abgestoßen werden können.
Nach kürzester Versuchsdauer erhebliche Zunahme dieses Befundes. Im Verlauf der Versuchszeit werden mehr und mehr Alveolen mit reichlich abgestoßenen Alveolarmekrophagen angefüllt. In den Bronchialverzweigungen trifft man von ihnen oft nur noch Zelldetritus, nach längerer Versuchsdauer ist das bereits in den Alveolen der Fall. Nach 14 Tagen erstmals Auftreten von dichtgepackten, abgestoßenen, gemästeten Alveolarmakrophagen, die in Alveolen eingeschlossen erscheinen (vgl. HULSE 1955; LÜCHTRATH 1956). Nach etwa 48-tägiger Versuchsdauer zum ersten Mal vermehrt fixe Bindegewebszellen in den Alveolarwänden, die für die später zu beobachtende und vielfach beschriebene Fibrosierung der Alveolarsepten verantwortlich sind. Nach dem Auftreten von Staubzell-Granulomen entwickelt sich bald ein zunehmend verstärktes perifokales Emphysem. Lange vor dem Auftreten der Staubzell-Granulome sieht man aber schon eine Zunahme lymphoider Zellen auch in den Alveolarwänden, daneben basophile Stammzellen, Plasmazellen unterschiedlicher Reife und auch Mastzellen. Immer wieder treten Mitosen im ganzen System auf. Die zunehmende Septeninfiltration könnte den Eindruck einer chronischen Entzündung hervorrufen und ist auch oft (vgl. WELLER 1962; WEISSBERG 1969; KUZNIAK et al. 1969) so gedeutet worden. Es soll deshalb noch einmal betont werden, daß bei keinem unserer Versuchstiere eine Bronchitis oder eine Pneumonie aufgetreten war, die auf eine bakterielle oder andersartige Infektion zurückzuführen wäre. Es

handelt sich vielmehr um eine eindeutige - und auch keineswegs erstmals beobachtete - Reaktion des Lungengewebes auf die Staubbelastung.

Bronchioli terminales:

Wie schon von DHOM u. SAUER (1967) beobachtet, kommt es im Verlauf der Staubbelastung zu einer Vermehrung der Keulenzellen, bei unserer relativ starken Staubkonzentration bereits als Frühveränderung mit einem Maximum nach 6-10 Tagen. Dieser Zelltyp unterliegt dabei einem charakteristischen Formwandel, wobei die zunächst basalständigen Kerne lumenwärts wandern und schließlich kappenförmig über der vergrößerten Vakuole liegen. Orientierende Versuche zum Nachweis der sauren Phosphatase in diesen Vakuolen brachten ein negatives Ergebnis, sodaß es sich hier mutmaßlich nicht um Resorptionsvakuolen (Phagosomen) sondern um Sekretvakuolen handelt (vgl. v. HAYEK 1953).

Lymphgefäße:

Schon nach wenigen Tagen kommt es zu einer immer deutlicheren Erweiterung zunächst der perivasculären, dann auch der peribronchialen Lymphgefäße, besonders augenfällig in der Peripherie. Nach 23-tägiger Versuchsdauer sind alle perivasculären und peribronchialen Lymphgefäße, peripher und hilusnah, mächtig erweitert und zunächst schütter, dann zunehmend dicht mit Lymphozyten angefüllt. Später gesellen sich ihnen auch Plasmazellen, basophile Stammzellen und einzelne Mastzellen zu.

Lymphfollikel:

Mit der Erweiterung der Lymphgefäße einher geht eine Vergrößerung und später eine Konfluenz zunächst der hilären Lymphfollikel (vgl. Abb. 1).

Abb. 1: Mächtige Vergrößerung peribronchialer Lymphfollikel mit Einengung des Bronchiallumens. Versuchsdauer 48 Tage; Vergrö8. ca. 240x, HE.

Dieser Vorgang schreitet hilifugal fort und erfaßt auch bald die kleineren peripheren, peribronchial gelegenen Lymphfollikel. Ihr Gitterfasergerüst wird lockerer, der Zellgehalt dichter. Nach etwa 3-wöchiger Versuchsdauer sind bis weit in die Peripherie hinein eine große Zahl von Bronchialverzweigungen und manche Gefäße von lymphatischem Parenchym eingescheidet. Zunehmend kann man abgestoßene gemästete Alveolarmakrophagen beobachten, die sich an die Peripherie von Lymphfollikeln anlagern.

Staubzellgranulome:

Während es schon relativ früh im Lungenparenchym, betont in der Nachbarschaft von Bronchioli terminales und subpleural zur Ausbildung von epitheloidzelligen Granulomen als unspezifische Reizantwort kommen kann, die auch bei einigen Kontrolltieren auftritt, stellt die Entstehung epitheloidzelliger Granulome in Lymphfollikeln ausschließlich eine Eigentümlichkeit der Versuchstiere dar. Sie werden frühestens nach etwa 3-wöchiger Bestaubungsdauer nachgewiesen. Sie dehnen sich immer breiter aus und können schließlich konfluieren. Quarzkristalle konnten dabei polarisationsoptisch nie nachgewiesen werden.

Wechselbeziehungen zwischen Lymphfollikeln und Bronchialepithel:

Wenn sich die peribronchialen Lymphfollikel vergrößern, dann wird dabei zunehmend häufiger die Tunica muscularis durchbrochen, und die Lymphocyten reichen schließlich bis unmittelbar unter das Bronchialepithel heran (vgl. Abb. 2a).

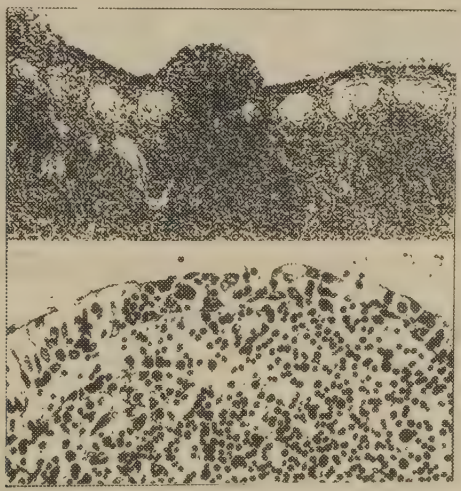

Abb. 2: Lymphobronchiale Penetrationen.
a.) (oben): Lymphatisches Parenchym hat die Tunica muscularis durchwandert, dringt stellenweise bis zwischen

die Epithelien der Bronchialschleimhaut, und es entsteht eine kleine Vorwölbung ins Bronchiallumen. b.) (unten): Durchwanderung der Bronchialepithelien durch Lymphozyten. Kubische Abflachung des Epithels mit Verlust von Flimmersaum und Becherzellen. Versuchsdauer a.) 14 Tage; b.) 23 Tage Vergrößerung a.) ca. 80x; b.) ca. 320x, Beide HE.

Oft kann man die muskulären Faserbündel der Tunica muscularis garnicht mehr nachweisen, sie werden offenbar weit auseinander gedrängt und gehen möglicherweise auch zugrunde. Damit einher geht eine Abflachung des Bronchialepithels, das schließlich kubisch wird und dabei oft mehrreihig und seine Becherzellen und Flimmerhaare verliert (Abb. 2b; vgl. WATZKA 1932). Die Kerne solcher Zellen sind stärker aufgelockert als jene des normalen respiratorischen Epithels. Manchmal findet man eine so erhebliche Ausdehnung der Lymphfollikel, daß es zu Einengungen, vereinzelt sogar zu deutlichen Stenosen kleinerer, ja auch mittlerer Bronchialäste kommt (vgl. Abb. 1).

Lymphobronchiale Öffnungen:

Ausschließlich über Lymphfollikeln findet man echte, von jedem bronchialen Epithelüberzug entblößte lymphobronchiale Öffnungen, wie sie erstmalig von BRÜNDELET (1965) beschrieben wurden. Sie sind ausschließlich über solchen Lymphfollikeln nachzuweisen, die sich bis unmittelbar unter das Bronchialepithel ausgebreitet haben (Abb. 3).

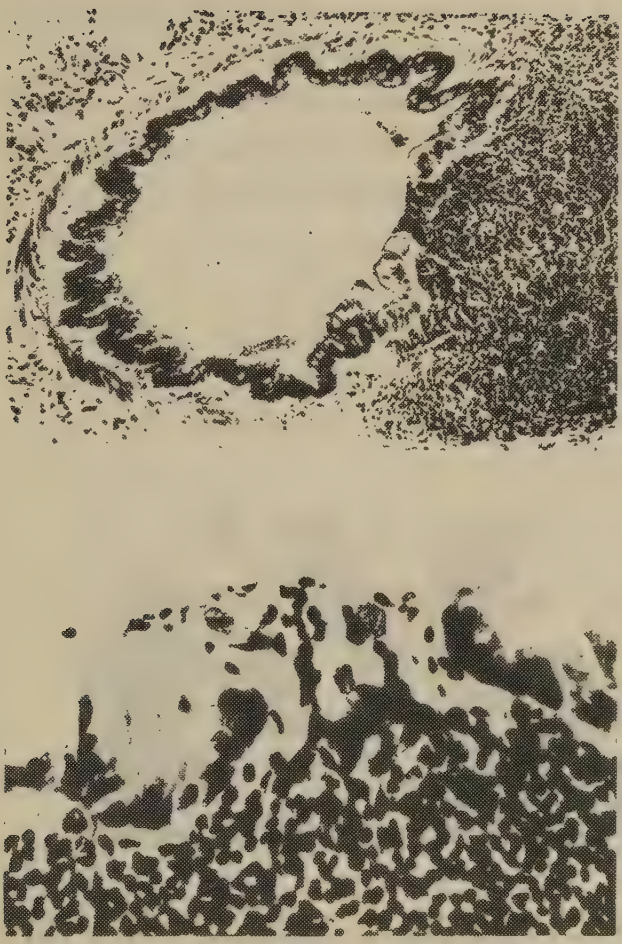

Abb. 3: Lymphobronchiale Öffnungen.
In b.) (unten) ist deutlich erkennbar, daß kaum Makrophagen, sondern ganz überwiegend Lymphozyten ins Bronchiallumen austreten.
Versuchsdauer a.) 100 Tage; b.) 14 Tage
Vergröß. a.) ca. 160x; b.) ca. 640x, Beide H.E.

Unterschiedlich häufig sind sie schon bei einigen - nicht bei allen! - Kontrolltieren anzutreffen, unterliegen offenkundig einer erheblichen bereits physiologischen Variation der Häufigkeit

ihres Auftretens, erfahren aber unzweifelhaft im Versuchsverlauf eine Größenzunahme. Mitunter kann man beobachten, daß das Gitterfasergerüst der Lymphfollikel radiär auf solche Öffnungen ausgerichtet ist. Häufig sind austretende Lymphozyten und manchmal auch gemästete Makrophagen in diesen Öffnungen zu sehen. Erstmals nach 54-tägiger Versuchsdauer treten darin epitheloidzellige Granulome auf (Abb. 4a), die von dann ab an Häufigkeit und Größe zunehmen. Sie können manchmal bis weit ins Bronchiallumen hineinragen und in Einzelfällen zu einer fast völligen Stenose des betroffenen Bronchialastes führen (Abb. 4b).

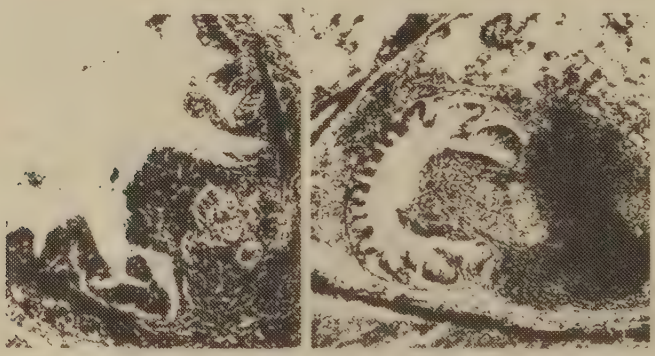

Abb. 4: "Prolaps" lymphatischen Parenchyms mit Staubzell-Granulomen (a: links) sowie eines großen Staubzell-Granuloms (b: rechts) aus lymphobronchialen Öffnungen ins Bronchiallumen, in b) mit fast vollständiger Stenose eines mittleren Bronchialastes.
Versuchsdauer a.) 82 Tage; b.) 100 Tage.
Vergrös. a.) ca. 80x; b.) ca. 40x, Beide HE.

Lymphobronchiale Penetrationen:

Auch ohne daß es zur Ausbildung einer Epithellücke kommt, können Lymphozyten in das Bronchiallumen austreten. Das geschieht immer an solchen Stellen, an denen ein Lymphfollikel unmittelbaren Kontakt mit dem Bronchialepithel gewonnen hat, die Tunica muscularis also durchsetzt und das Bronchialepithel mehrschichtig und indifferent geworden ist (vgl. WATZKA 1932). Das intakte Epithel wird dabei in zunehmender Dichte von Lymphozyten, selten auch von einzelnen Plasmazellen und Makrophagen durchwandert (vgl. Abb. 2b). Das Phaenomen ist ausschließlich bei Versuchstieren zu beobachten, bei den Kontrolltieren fehlt es grundsätzlich. In Abhängigkeit von der Bestaubungsdauer dehnen sich diese Penetrationsbereiche immer breiter aus, sie sind zunächst nur hilusnahe zu beobachten und schreiten im Verlauf des Versuches zur Peripherie hin fort.

3. Diskussion der Befunde

Im Verlauf unseres Inhalationsversuches kommt es zu einer erheblichen Aktivierung des gesamten lymphatischen Systems. Das beginnt mit einer Erweiterung der Lymphgefäße, die sich zunehmend dicht mit Lymphozyten anfüllen. Hilifugal fortschreitend vergrößern sich die Lymphfollikel und konfluieren. Die Vergrößerung kann ein solches Ausmaß erreichen, daß es zu einer - mitunter weitgehenden - Stenosierung von Bronchiallumina kommt (vgl. Abb. 1). Bronchiektasien haben wir während unserer Versuchsdauer nicht gesehen; diese von EISSBERG (1969) beobachtete, morphogenetisch ganz anders aufgefaßte Veränderung

könnte aber durch solche Stenosen (vgl. besonders Abb. 4b) hervorgerufen werden.

Es entwickelt sich ein enger Kontakt zwischen dem lymphatischen Parenchym und dem Bronchialepithel, und diese Kontaktstellen nehmen im Versuchsverlauf ganz eindeutig zu, auch unter Berücksichtigung der Variabilität der Kontrolltiere. An solchen Kontaktstellen mit lymphatischem Parenchym erfährt das Bronchialepithel die oben beschriebenen Formänderungen. Ein solcher Gestaltwandel des Epithels ist immer dann zu beobachten, wenn eine innige wechselseitige Durchdringung von Lymphgewebe und Epithel stattfindet, wie das besonders bei den "klassischen" lymphoepithelialen Organen der Fall ist (vgl. z.B. TESSERAUX 1953; DOBRA 1956). Insbesondere WATZKA (1932) hat die dabei auftretenden Epithelveränderungen bereits im Einzelnen dargestellt und als "Entdifferenzierung" gedeutet, weil die Ausbildung spezialisierter Zellelemente an der lympho-epithelialen Kontaktstelle rückgängig gemacht wird und ein indifferentes, mehrschichtiges Epithel auftritt (vgl. Abb. 2b). Diese charakteristische Umgestaltung der oberflächlichen Epithelien wird offenbar erst dann bewerkstelligt, wenn die Tunica muscularis von lymphatischem Parenchym durchwandert ist (WATZKA 1932; s. Abb. 2a). Sie stellt offenkundig die Voraussetzung dar für das Auswandern von Lymphozyten an diesen Stellen (vgl. WATZKA 1932; AKAZAKI 1956), und es hat nach unserer Versuchsanordnung den Anschein, als ginge der Anstoß dazu vom lymphatischen Parenchym aus (vgl. dazu auch WATZKA 1932; DOBRA 1956) - im Gegensatz zu der mehr phylogenetisch orientierten Betrachtungsweise von FICHTELIUS (1970).

Der intensivste Kontakt zwischen den Luftwegen und dem lymphatischen System ist aber über die erstmalig von BRUNDELET (1965) beschriebenen lymphobronchialen Öffnungen möglich. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß hier lymphatisches Parenchym unmittelbar das Bronchiallumen begrenzt, ohne doch von einer bronchialen Epitheloberfläche bedeckt zu sein. Das Bronchialepithel weist also an diesen Stellen eine echte Lücke auf (Abb. 4). Wegen der erheblichen Häufigkeitsunterschiede, denen die lymphobronchialen Öffnungen bereits bei den Kontrolltieren unterliegen, können unsere Versuche nicht eindeutig nachweisen, ob ihre Zahl wirklich zunimmt, sondern nur, daß sie sich mächtig vergrößern. Das an den Kontaktstellen ohnehin bereits kubisch umgewandelte, indifferente Bronchialepithel, scheint bei der Ausbildung oder evtl. bei der Neubildung lymphobronchialer Öffnungen regressiven Veränderungen unterworfen zu werden und schließlich einer vacuoligen Degeneration und der cytolytischen Nekrose anheimzufallen. Die epithelialen Ränder der Öffnungen können am Rande umgeschlagen sein (Abb. 4b).

BRUNDELET bezieht sich bei der Beschreibung dieses von ihm als "open mouth" bezeichneten Phaenomens auf AKAZAKI (1936), in dessen Arbeit aber die Durchsetzung des intakten Bronchialepithels von Rundzell-Elementen beschrieben wird, entsprechend den lymphobronchialen Penetrationen. Möglicherweise sind die Penetrationen Vorstufe und Voraussetzung für die lymphobronchialen Öffnungen. Einen sicheren Beweis dafür liefern aber unsere Versuche nicht. Denn während lymphobronchiale Öffnungen auch bei einigen unserer Kontrolltiere, nicht bei allen - im Gegensatz zu BRUNDELET's Material -

nachzuweisen waren, traten die Penetrationen nur bei den Versuchstieren auf.

Seit den Untersuchungen von ARNOLD ist man bei der Beurteilung des Ausmaßes, in dem sich das lymphatische System am Abtransport inhalierten Materials beteiligt, auf indirekte Merkmale und auf Analogien angewiesen. Erst recht gilt das für eine Antwort auf die Frage, welche Rolle es dabei spielt und welche Bedeutung ihm zukommt (vgl. GIESE 1934; AKAZAKI 1936; v. HAYEK 1953; GERSING 1956; GIESEKING 1956; LUCHTRATH 1956; KLOSTERKÖTTER u. BÜNEMANN 1958; HEPPLESTON 1962, 1963; BRUNSELET 1965). Fragt man nach der Bedeutung des vermehrten lymphobronchialen Kontaktes unter der Belastung mit Quarzstaub, so muß zunächst festgestellt werden, daß über die ganze Versuchsdauer die Lymphozyten und in geringerem Ausmaß die Plasmazellen - nie jedenfalls gemästete Makrophagen - das Zellbild der Lymphfollikel beherrschen. Als immunologisch kompetente Zellen dienen sie der Antikörper-Produktion. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß der lymphogene Eliminationsweg für Staubpartikel und staubbeladene Zellen nur in dem Umfang beschritten wird, in dem er für den Kontakt der inhalierten Substanzen mit immunologisch kompetenten Zellen erforderlich ist.

Eine Antigenwirkung des Quarzstaubes wurde schon öfter diskutiert (z.B. VIGLIANI u. PERRIS 1952; GÄRTNER et al. 1966). Nach neueren Vorstellungen kommen aber dem Silikat selbst keine antigenen Eigenschaften zu. Vielmehr bewirken Quarzkristalle zunächst durch Eingriffe in das Membranpotential der Makrophagen eine Schädigung, die mit einer katalytischen Aktivität der Kristalle erklärt und mit Hilfe der Elektronentheorie der Katalyse be-

schrieben werden kann (ROBOCK 1968; vgl. THOMAS u. STÖBER 1968). Es muß offen bleiben, ob den Zelltrümmern und Membranbestandteilen die Rolle von Antigenen oder andersartigen Proliferations-Stimuli zufällt. Denn da die Proliferation lymphatischen Gewebes nicht impliziert, daß die dabei neu gebildeten Lymphozyten auch sogleich immunologisch aktiv werden (vgl. EVERETT u. TYLER 1967), kann man auf diese Frage zunächst keine Antwort erwarten. Jedenfalls dienen demnach die lymphobronchialen Öffnungen und Penetrationen wohl nicht in erster Linie der Elimination von inhaliertem Material oder beladenen Zellen. Sie scheinen vielmehr einen Ort darzustellen, an dem inhaliertes Material mit Lymphozyten in Kontakt kommen soll für den Fall, daß es antigen wirksam ist. Bis in die Alveolen vorgedrungene Partikel werden also offenbar zu einem kleinen Teil auf dem Lymphwege in die "Lungentonsille" transportiert, wo sie zur Proliferation immunologisch kompetenter Zellen Anlaß geben und deren immunologische Prägung bewirken können. Diese treten an den lymphobronchialen Kontaktstellen in die Bronchiallichtung aus, um dort mit gleichartigen Antigenen zu reagieren.

Der initiale Reiz zur Ausbildung der "Lungentonsille" besteht bereits in den normalen Umweltbedingungen (vgl. WELLER 1962; WEISSBERG 1969, beide mit anderer Deutung). Die Zahl solcher Kontaktstellen und die quantitative Ausprägung des gesamten lymphatischen Parenchyms richtet sich ganz unspezifisch nach den Anforderungen: bei keimfrei aufgezogenen Tieren ist die "Lungentonsille" nicht ausgebildet. (GROSS et al. 1959). Die physiologische Aufgabe dieses Systems dient offenbar dazu, einen

möglichst geringen Anteil antigen wirksamen Materials bis in die Alveolen gelangen zu lassen und auch in den tieferen Luftwegen noch einen Immunkontakt zu ermöglichen.

4. Zusammenfassung:

Unter experimenteller Quarzstaubbelastung im Staubgenerator nach POLLEY u. FRIEDBERG wurde das Verhalten des lymphatischen Systems der Lunge (die sog. Lungentonsille) bei Ratten untersucht. Es fand sich eine mächtige Proliferation der Lymphfollikel, die teilweise zu Einengungen kleinerer oder auch mittlerer Bronchialäste führt. Dabei entsteht ein enger Kontakt zum Bronchialsystem, wobei echte, von Bronchialepithel entblößte lymphobronchiale Öffnungen sowie Durchwanderungen der intakten Bronchialschleimhaut von Lymphocyten (sog. lymphobronchiale Penetrationen) nachgewiesen wurden.

Die Bedeutung der beobachteten Phaenomene ist vermutlich nicht in erster Linie darin zu suchen, daß hier ein zweiter Weg zum Abtransport inhalierten Materials vorliegt. Vielmehr stellen sie offenbar Kontaktstellen im System der sog. Lungentonsille dar, an denen antigen wirksames Material schon mit immunologisch kompetenten Zellen in Berührung kommt, noch bevor es die Alveolen erreicht.

Literatur

1. AKAZAKI, K.: Über das Frühstadium der Reaktion des Lungengewebes bei Einführung der verschiedenen Staubarten. Beitr. path. Anat. 97. (1936): 440-480

2. ARNOLD, J.: Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. Virchows Arch. path. Anat. 80. (1880): 315-326

3. ARNOLD, J.: Die Geschicke des eingeatmeten Metallstaubes im Körper. Beitr. path. Anat. 8. (1890): 1-20

4. BRUNDELET, P.J.: Experimental study of the dust clearance mechanism of the lung. Acta path. microbiol. scand., Suppl. 175.(1965)

5. DHOM, G., und SAUER, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Quarz auf das Tracheobronchialepithel. Fortschr. Staublungenforsch. 2. (1967): 173-177

6. DOERR, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste. SCHMINCKE-REGAUD. Ärztl. Wschr. 11. (1956): 169-182

7. DUGUID, J.B., and LAMBERT, M.W.: The pathogenesis of coal miner's pneumoconiosis. J. Path. Bact. 88. (1964): 389-403

8. EVERETT, N.B., and TyLER, R.W.: Lymphopoiesis in the thymus and other tissues: Functional implications. Int. Rev. Cytol. 22. (1967): 205-237

9. FICHTELIUS, K.E.: Cellular aspects of the phylogeny of immunity. Lymphology (Stuttg.) 3. (1970): 50-59

10. GÄRTNER, H., MÜLLER-RUCHHOLTZ, W., und SONNTAG, H.G.: Experimenteller Beitrag zur immunologischen Theorie über die Pathogenese der Silikose. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 22. (1966): 157-166

11. GENSING, R.: Die frühen Reaktionen der Lunge auf verschiedene Staubarten im vergleichenden Tierexperiment. Beitr. Silikoseforsch. 42. (1956): 1-33

12. GILSE, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Staublungenfrage. Beitr. path. Anat. 94. (1934): 424-490

13. GIESEKING, R.: Aufnahme und Ablagerung von Fremdstoffen in der Lunge nach elektronenoptischen Unters. Ergebn. allg. Path. 38. (1958): 92-126

14. GROSS, P., WESTRICH, M.L. and Mc KENNEY, J.M.: The pulmonary response to certain chronic irritants. Arch. Path. 68. (1959): 252-261

15. GÜTTGAT, H.: Zur Frage des Staubtransportes in der Lunge. Zbl. Path. 84: (1949): 427-430

16. HAYEK, H. von: Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953

17. HEPPLESTON, A.G.: The disposal of dust in the lung of silicotic rats. Amer. J. Path. 40. (1962): 493-506

18. HEPPLESTON, A.G.: The disposal of inhaled particulate matter; a unifying hypothesis. Amer. J. Path. 42. (1963): 119-135

19. HULSE, E.V.: A concept of dust disposal in the lungs. J. Path. Bact. 69. (1955): 225-230

20. KLOSTERKÖTTER, W. und BUNEMANN, G.: Untersuchungen über die Ausscheidung inhalierter Stäube im Tierexperiment. Grundfr. Silikoseforsch. 3. (1958): 145-157

21. LUCHTRATH, H.: Zur Frage der Staubspeicherung in der Lunge. Virchows Arch. path. Anat. 329. (1956): 177-183

22. MACKLIN, C.c.: Pulmonary sumps, dust accumulation, alveolar fluid and lymph vessels. Acta Anat. 23. (1955): 1-33

23. MOTTURA, G.: Penetration of dust particles and site of dust stores in pneumoconiosis. Brit. J. Industr. Med. 9. (1952): 65-79

24. POLICARD, A., COLLET, A. et GILTAINE-GALYTE, L.: Observations micro-electroniques sur l'infrastructure des cellules bronchiolaires. Bronches (Paris) 5. (1955): 187-196

25. POLLEY, H. und FRIEDEBERG K.D.: Eine neue Gestaubungsanlage für tierexperimentelle Untersuchungen, insbesondere für die Silikoseforschung im Steinkohlenbergbau. Grundfr. Silikoseforsch. 6. (1965): 475-478

26. RÖDUCK, E.: Neure Vorstellungen zur Silikoseentstehung. Lumineszenzmessungen und biochemische Zellversuche mit SiO_2-Stäuben. Staub 27. (1968): 148-156

27. RUZNIAK, I., POLDI, M. und SZABÓ, G.: Lymphologie, Physiologie und Pathologie der Lymphgefäße und des Lymphkreislaufs. Stuttgart: G. Fischer 1969

28. SCOTT, K.G., AXELROD, D., CROWLEY, J. and HAMILTON, J.G.: Deposition and fate of plutonium, uranium and their fission products inhaled as aerosols by rats and man. Arch. Path. 48. (1949): 31-54

29. TESSERAUX, H.: Physiologie und Pathologie des Thymus. Leipzig: J.A. Barth 1953

30. THOMAS, K. und STÖBER, W.: Zur Silikoseentstehung. Naturwissenschaften 55. (1968): 22-25

31. VIGLIANI, E. und PERNIS, B.: Studium über die Pathogenese der Silikose. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 19. (1962): 507-528

32. WATZKA, M.: Epithel und Lymphocyt. Anat. Anz. (1932); Suppl. ad vol. 75. 150-158

33. WEISSBERG, M.: Über die Brauchbarkeit von Ratten zu Versuchszwecken. Zur Kenntnis der morphologischen Veränderungen einer endemischen Erkrankung der Atmungsorgane. Zbl. Path. 112. (1969): 58-63

34. WELLER, W.: Inhalationsversuche mit Kohle-Quarz-Gemisch an Ratten in Einzel- und Massenkäfigen. Beitr. Silikoseforsch. 76. (1962): 23-42

Herrn Professor Dr. G. D h o m danke ich für die Überlassung der Arbeit und die wertvollen Hinweise bei der Bearbeitung des Themas.

Herrn Dr. B. v o n S e e b a c h danke ich an dieser Stelle für seine große Hilfe bei der Deutung der histologischen Befunde und der Unterstützung beim Aufbau der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Priv. Doz. für Innere Medizin Dr. med. Heins Schoeler und seiner Ehefrau Else wurde ich am 20. Oktober 1941 in Leipzig geboren.

Von 1948 - 1953 besuchte ich die Volksschule. 1953 trat ich in das Goethegymnasium Karlsruhe ein. Vom August 1959 bis September 1960 war ich als Austauschschüler in den U.S.A. und graduierte an der High School. 1962 legte ich in Karlsruhe das Abitur ab. Danach ging ich für 2 Jahre zur Bundeswehr und wurde im März 1964 als Lt. d. R. entlassen.

Im S.S. 1964 begann ich das Medizinstudium in Heidelberg, wo ich die naturwissenschaftlich und ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem klinischen Semester in Heidelberg studierte ich das S.S. 67 an der Universität Wien. Danach immatrikulierte ich mich an der Universität des Saarlandes, wo ich im S.S. 69 das Staatsexamen ablegte und absolviere jetzt meine Medizinalassistentenzeit.